

Tabla 1: Factores involucrados en el desarrollo folicular temprano

FACTOR	ORIGEN	FUNCIÓN
Proteína c-kit,	Células somáticas	Migración y proliferación de células germinales
BMP4 y BMP8b	Ectodermo extraembrionario	Generación de células germinales
Conexina 43	Ectodermo extraembrionario	Generación de células germinales
Figla o Fig $\alpha$	Ovocito	Coordinación de genes estructurales que codifican la zona pelúcida
BMP15	Ovocito	Diferenciación y proliferación celular (granulosa)
GDF 9	Ovocito	Diferenciación y proliferación celular (granulosa)
bFGF	Ovocito	Estimulación de mitosis y diferenciación a células de la granulosa
KL	Células pregranulosa	Promoción de la transición folículo primordial-primario
LIF	Células pregranulosa	Promoción de la transición folículo primordial-primario
Insulina	Endocrino	Promoción de la transición folículo primordial primario. Estimulación de la esteroidogénesis en células de la granulosa y teca
AMH	Células de la granulosa	Inhibición del desarrollo de los folículos primordiales
AhR	Células de la granulosa	Regulación del tamaño de la poza del ovocito
CTGF	Células de la granulosa	Mantenimiento del fenotipo celular y reclutamiento de la teca
Activina	Células de la granulosa	Proliferación celular y estimulación de la esteroidogénesis (granulosa)
KGF	Células de la teca	Proliferación celular y crecimiento folicular

En esta etapa, el bFGF actuaría inicialmente estimulando la mitosis y posteriormente favoreciendo la diferenciación final de la capa de CG que rodea al ovocito [Nilsson y cols. *Mol. Cell. Endocrinol.* 175: 123-130 (2001)], una labor que parece ser reforzada tanto por el GDF9, como por el BMP15, si bien el fenómeno parecería ser más complejo de lo que parece a simple vista [Findlay y cols. *Mol. Cell. Endocrinol.* 191: 35-42 (2002)].

Por otra parte, KL y LIF favorecerían ahora la supervivencia del ovocito y su maduración citoplasmática, lo cual tendría como resultado la estimulación de su crecimiento y desarrollo, mientras que el CTGF permitiría el mantenimiento de los fenotipos celulares iniciales del folículo primario y podría contribuir al proceso del reclutamiento de las futuras CT, así como a su proliferación [Harlow & Hillier. *Mol. Cell. Endocrinol.* 187: 23-27 (2002)]. Finalmente, las activinas y el KGF, quizá junto con el bFGF y concentraciones relativamente bajas de estradiol, promoverían también el crecimiento y proliferación de los folículos a través de mecanismos aún no bien definidos.

Se ha propuesto un modelo que explicaría la participación de los factores producidos tanto por los ovocitos como por las CG en la promoción del crecimiento de los primeros, lo que les permitiría alcanzar un tamaño definido claramente para cada especie en particular [Richards. *Endocrinology* 142: 2184-2193 (2001)]. El KL producido por las CG continuaría estimulando tanto el crecimiento del ovocito como la síntesis de sus productos reguladores, hasta que la concentración de estos últimos (particularmente del *GDF9*), actuando a través de procesos de regulación negativa, suprimiera la síntesis del primero, disminuyendo o deteniendo el crecimiento del ovocito. Cabe señalar que, si bien este modelo parecería funcionar en folículos preantrales, la presencia de gonadotropinas podría alterar este equilibrio dinámico.

Como resultado de estos eventos, hacia el final de esta transición, las células del folículo comenzarán a expresar todas sus características fenotípicas, que las prepararán para responder a los acontecimientos finales del desarrollo folicular, ahora dependientes completamente de las gonadotropinas circulantes.

---

## FRANCIS HARRY COMPTON CRICK Y MAURICE WILKINS (1916-2004)

---

José Luis Urdiales

*Profesor Titular del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Universidad de Málaga.*

---

En 1962 se concedió el premio Nóbel de Medicina y Fisiología a Francis Crick, James Watson y Maurice Wilkins por sus descubrimientos sobre la estructura molecular de los ácidos nucleicos y su significado en la transferencia de información en los seres vivos.

Rosalind Franklin, cuyos datos cristalográficos fueron determinantes en la resolución de la estructura del DNA, había muerto cuatro años antes de cáncer y su trabajo no fue reconocido a título póstumo. El pasado 28 de julio murió a los 88 años de edad Francis Crick,

mientras que el 5 de octubre fallecía, también con 88 años, Maurice Wilkins.

Crick nació en Northampton (Reino Unido) y se licenció en Física en el University College de Londres en 1937. Durante la Segunda Guerra Mundial trabajó en el Almirantazgo Británico en el desarrollo de minas magnéticas y acústicas. Tras la guerra, durante la cual su laboratorio quedó destruido, encaminó su interés hacia la Biología. A principios de 1949 comenzó a trabajar con Max Perutz y John Kendrew en el Laboratorio Cavendish de Cambridge para estudiar la estructura de proteínas mediante cristalografía de rayos X. Una de las primeras contribuciones de Crick en el laboratorio de Perutz fue la elaboración de modo teórico del patrón de difracción de rayos X que presentaría una molécula helicoidal.

Para valorar mejor la importancia del modelo estructural del DNA propuesto por Watson y Crick es necesario situar su trabajo en su contexto histórico. Los genetistas habían definido la existencia de los genes como unidades «abstractas» de herencia, pero la naturaleza de los mismos no estaba clara. En 1944, Avery, MacLeod y McCarty demostraron que estaban constituidos por ácido desoxirribonucleico (DNA). Por aquella época los bioquímicos habían demostrado que la catálisis de las reacciones químicas en el interior de las células era llevada a cabo por proteínas: las enzimas.

También se sabía que las proteínas estaban constituidas por cadenas formadas a partir de 20 aminoácidos diferentes, mientras que los ácidos nucleicos, DNA y RNA, estaban formados por polímeros de cuatro nucleótidos diferentes: tres comunes en el DNA y el RNA—adenina (A), guanina (G), citosina (C)—, y timina (T) o uracilo (U) para el DNA o el RNA, respectivamente.

El éxito de Watson y Crick en la construcción de su modelo estructural estuvo en su capacidad de realizar un modelo que satisficiera todos los datos existentes en la época, los estudios de difracción de rayos X no publicados de Franklin, Gosling y Wilkins, el modelo teórico de difracción de rayos X de estructuras helicoidales del propio Crick y la interacción entre bases nitrogenadas propuesta por Watson. Su modelo fue publicado en abril de 1953 en la revista Nature [Nature, 71 (1953): 737-738], y consistía en dos hebras de DNA en direcciones opuestas enrolladas una sobre la otra con las bases nitrogenadas apareadas mediante puentes de hidrógeno en el interior de la hélice: A con T y G con C. Además este modelo, explicaba los resultados previos de Erwin Chargaff, que analizando la composición de bases en muestras de DNA de diferentes especies, observó que las proporciones de bases nitrogenadas era diferente, pero todas las muestras parecían tener igual número de A que de T e igual número de G que de C.

Otro punto importante del modelo de Watson y Crick era que sugería un posible **mecanismo para la replicación** del material genético: de hecho el artículo publicado incluía la siguiente frase: *No se nos escapa que el mecanismo de apareamiento de bases propuesto*

*inmediatamente sugiere un posible mecanismo para la copia del material genético.* Cinco semanas tras la publicación del modelo, Watson y Crick publicaron también en Nature otro artículo [Nature, 171 (1953): 964-967] donde explicaban como el apareamiento de bases podía dirigir el mecanismo de duplicación del material genético de la célula. Cuatro años más tarde, Meselson y Stahl demostraron que durante la replicación las dos hebras del DNA se separan sirviendo cada una como molde para la síntesis de dos nuevas moléculas. Posteriormente, en 1961 Kornberg y sus colaboradores aportaron pruebas de que el apareamiento de bases tiene lugar con las dos hebras en direcciones opuestas, tal y como predecía el modelo de Watson y Crick.

Además de sugerir el mecanismo de replicación del material genético, el modelo de Watson y Crick también aportaba indicios sobre cómo se podía **codificar la información genética**. Dicha información debía estar localizada en la secuencia de bases dado que el esqueleto de pentosa fosfato es el mismo en cualquier molécula de DNA. Así, en 1957 Crick postuló su **hipótesis de secuencia**: la secuencia de bases en una cadena de DNA codifica la secuencia de aminoácidos en una proteína. El siguiente paso fue pensar sobre el código genético: si la secuencia de aminoácidos de una proteína está determinada por la secuencia de bases en el DNA, ¿cuál es la relación exacta entre ambas? Aquí, Crick también propuso su **hipótesis de los adaptadores**. Para Crick el apareamiento entre nitrogenadas también interviene en el proceso de traducción. Antes de incorporarse a una cadena polipeptídica, cada aminoácido se une a una pequeña molécula adaptadora. Esta molécula adaptadora, que también es de naturaleza nucleotídica, puede alinearse con un molde mediante apareamiento de bases, lo que determina la secuencia de la proteína. Un año después de que Crick propusiera su existencia, Hoagland y Zamecnik descubrieron estos ácidos nucleicos adaptadores, el RNA transferente (tRNA).

También se debe a Crick la **hipótesis del tambaleo** (balanceo) durante el apareamiento entre el tRNA y el mRNA. Esta hipótesis explica el por qué de la degeneración del código genético. En 1965 Crick propuso que la base en posición 5' del anticodón (en el tRNA) era capaz de «tambalearse» en su posición durante la traducción. Este balanceo permite la formación de apareamientos entre bases distintos a los de Watson y Crick entre un anticodón y diferentes codones.

A lo largo de su vida, Crick también se interesó por la embriología y el papel de los gradientes como característica básica del desarrollo, la estructura de los nucleosomas, el «DNA egoísta» y el origen de la vida, para terminar en la neurobiología eligiendo el sistema visual de los primates. Finalmente, su interés por el cerebro le llevó a plantearse el misterio de la conciencia: la búsqueda científica del alma. Por todas sus aportaciones, Crick ha demostrado ser uno de los más grandes pensadores científicos en el campo de la Biología.

Wilkins, nacido en 1916, estudió física en el St John's College de Cambridge. Realizó su tesis doctoral en la teoría de fosforescencia y la estabilidad de los electrones atrapados por el fósforo en la Universidad de Birmingham. Durante la segunda guerra mundial trabajó en la separación de isótopos de uranio y participó en el proyecto Manhattan para la fabricación de la bomba atómica. Tras la guerra, se unió al equipo del Dr. J. Randall

en la Unidad de Biofísica del Medical Research Council en el King's College de Londres. Inicialmente estudió los efectos genéticos de los ultrasonidos, pero pronto desarrolló nuevos tipos de microscopios y cámaras para estudios de difracción de rayos X con las que consiguió nuevas imágenes de la forma A del DNA. Wilkins y su equipo pasaron siete años verificando experimentalmente el modelo de DNA construido por Watson y Crick.

## LA IMPORTANCIA DE SER UN EXTREMÓFILO

Juan Carlos Codina Escobar.

*Profesor de Educación Secundaria en el I.E.S. Los Montes de Colmenar (Málaga).*

Espero que el genial Óscar Wilde sepa disculpar mi atrevimiento al plagiar como título para este artículo el de su incomparable obra, *The importance of being Earnest*. Pero es que la importancia de estos microorganismos está resultando tal, que semejante título venía como anillo al dedo. Los microorganismos extremófilos viven en condiciones que, consideradas desde el punto de vista humano, resultan extremas. La mayor parte de estos microorganismos pertenece al grupo de las arqueas, muy semejantes a las bacterias, pero diferentes desde el punto de vista molecular. Dentro de los extremófilos hay microorganismos que viven y se reproducen en ambientes de elevada temperatura, como las fuentes termales (organismos termófilos). Otros, por el contrario, se desarrollan en ambientes fríos, próximos al punto de congelación del agua (psicrófilos). Los hay que toleran valores extremos de pH, tanto bajos (acidófilos) como elevados (alcalófilos). Y también los hay que sobreviven en ambientes de gran salinidad (halófilos).

Pero, ¿cuáles es la importancia de estos microorganismos que habitan lugares donde ningún ser humano podría vivir? La importancia de los extremófilos se basa en diversos aspectos de índole tanto básica como aplicada. De una parte, su descubrimiento y posterior estudio genético y molecular vino a confirmar la propuesta de que la vida consistía de tres líneas evolutivas principales, y no de las dos que se habían descrito de forma casi rutinaria en los libros de texto de ciencias. Estas dos líneas eran las bacterias (organismos unicelulares procariotas) y los eucariotas (organismos cuyas células presentan un núcleo verdadero). Pero un estudio comparativo de ARN ribosómico de diferentes organismos, permitió concluir en 1977 que un grupo de microorganismos, clasificados inicialmente como bacterias, pertenecían de hecho a una nueva línea, las arqueas [Madigan y Marrs. *Scientific American*, april number:82-87 (1997)]. La secuenciación de la primera arquea, *Methanococcus jannaschii* y su comparación con las bases de datos ha permitido la corroboración de tal hecho. El 44 % de sus genes se asemeja a los de las bacterias, a los de los eucariotas o a ambos, mientras que el 56 % restante son genes exclusivos de este organismo. El hecho de

que *M. jannaschii* posea caracteres de bacterias y de eucariotas, pero al mismo tiempo presente también marcadas diferencias, permite pensar que las tres líneas tienen un ancestro común. Ya que muchas arqueas y algunas bacterias están adaptadas a condiciones de vida similares a las existentes en la Tierra en sus orígenes (especialmente elevadas temperaturas y ausencia de oxígeno), se sugiere que estos dos grupos aparecieron primero, divergiendo desde un antepasado común. Posteriormente los organismos eucariotas evolucionaron a partir de las arqueas.

El hecho de que estos microorganismos extremófilos subsistan en condiciones muy desfavorables es uno de los aspectos que ha potenciado la búsqueda de vida en otros planetas. Así, las condiciones de Marte en cuanto a temperatura, condiciones atmosféricas y otras características, son muy diferentes de las que observamos actualmente en la Tierra. Y, sin embargo, existen lugares en nuestro planeta muy diferentes de los considerados «normales» para la vida. No es de extrañar, pues, que dichos lugares se hayan convertido en laboratorios al aire libre donde investigar sobre el origen de la vida. No hay que irse muy lejos para encontrar uno de esos lugares, la cuenca del río Tinto en la provincia de Huelva, cuyas características geológicas, hidroquímicas, biológicas y botánicas lo convierten en un fecundo manantial de proyectos de investigación. Pero, ¿qué tiene este río que lo asemeja tanto al planeta vecino? El parecido está en los minerales que aparecen en ambos lugares. A pesar de que aún queda lejos el momento en el que lleguen a la Tierra muestras del planeta rojo, el pasado mes de marzo, el robot Opportunity, mediante técnicas espectroscópicas, envió a nuestro planeta indicios de la existencia de jarosita, un sulfato de hierro que para formarse necesita la presencia de aguas ácidas. Aunque este mineral ha aparecido en otros lugares de la Tierra como Chile, sólo en el río Tinto hay vida evolucionada, lo que hace pensar a los científicos que en Marte hay o ha habido vida [Recio. *Andalucía Investiga*, 14: 10-13 (2004)]. Hay organismos extremófilos capaces de vivir en agua con pH extremos, que esté muy caliente o muy fría, siempre y cuando aquélla se encuentre en estado